

特異な薬理学的反応を呈した巨大褐色細胞腫の1例

兵庫医大泌尿器科学教室（主任：生駒文彦教授）

島田 憲次・寺川 知良

坂口 強・佐藤 義基

桜井 勗・生駒 文彦

同 第二内科（主任：永井清保教授）

松岡 徹・藤田 茂

A CASE OF THE HUGE PHEOCHROMOCYTOMA WITH
SPECIFIC PHARMACOLOGICAL REACTIONS

Kenji SHIMADA, Tomoyoshi TERAOKA Tsuyoshi SAKAGUCHI,

Yoshiki SATOH, Tsutomu SAKURAI and Fumihiko IKOMA

From the Department of Urology, Hyogo College of Medicine

Tohru MATSUOKA and Shigeru FUJITA

From the Second Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

A huge pheochromocytoma, 850 g, was successfully extirpated.

The preoperative pharmacological examinations revealed two specific reactions.

1) Extraordinarily small dose of glucagon (0.01 mg) evoked hypertensive attacks.

2) Regitine induced, after the transient decrease of blood pressure, hypertensive reactions.

The causative factors of our results were speculated.

結 言

発作性高血圧症を呈する褐色細胞腫は、発作時以外では自覚的になんら症状を呈せず、血圧も正常を示すため、長期間原因不明の疾患として見過ごされることがある。今回われわれは、20年間にわたり発作性動悸、頭痛および発汗などの症状を有しながら、心臓神経症として放置され、術前の薬理学的検査（glucagon 試験およびレジチン試験）において特異反応を示した巨大褐色細胞腫の1例を経験したので、ここに報告する。

症 例

患者：43歳，男子。

主 訴：発作性動悸，頭痛および指先のしびれ感。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1954年はじめて発作性動悸と頭痛を覚え

る。その後も年に1～2回，2～3分後には消失する発作性動悸，頭痛，指先のしびれ等の症状をとくに早朝に自覚していた。某大学病院では心臓神経症，他の某大学病院では原因不明の疾患として放置されていた。しかし同様の症状が漸次増強してきたため1974年9月，某クリニックを受診し，血圧 260/190 mmHg および尿中 VMA 陽性を指摘され，当科へ紹介された。

入院時現症：身長 173.5 cm，体重 59 kg，血圧 150/90 mmHg，脈拍数 80/分，整，意識状態正常，眼球軽度突出，眼球結膜黄染なし。皮膚色，ことに口唇，四肢末端は貧血様。手指振顫を認む。頸部異常なし。呼吸音，心音に異常認めず。腹部平坦，腹筋緊張強し。右季肋下に肝1横指触知，辺縁鋭。四肢腱反射，知覚には異常認めず。

検査成績：血液検査；RBC $482 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 15.

7 g/dl, Ht 44.3%, WBC 8500/mm³, 血小板 18.5×10⁴/mm³, 出血時間 2分30秒, 凝固時間 6分30秒. 血液化学; Na 148 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 99 mEq/L, Ca 10.3 mg/dl, 無機リン 3.3 mg/dl, BUN 16.8 mg/dl, クレアチニン 1.1 mg/dl, 総蛋白 7.2 g/dl, A/G 1.25, GOT 104 KAU, GPT 172 KAU, Al-P 1.8 BLU, LDH 330 u, 総ビリルビン 0.7 mg/dl, 直接型ビリルビン 0.3 mg/dl, 総脂質 729 mg/dl, 総コレステロール 234 mg/dl, NEFA 0.87 mEq/L. 尿所見; たん白 800 mg/日, 糖(-), 尿比重1015~1020, 尿沈渣 RBC 1~2/F, WBC 3~5/F. 腎機能(PSP): 15分 14.8%, 30分 13.6%, 120分 54.3%. 糖負荷試験; 空腹時血糖 120 mg/dl, 負荷後30分 208 mg/dl, 60分 175 mg/dl, 120分 120 mg/dl, 180分 90 mg/dl. 甲状腺機能; BMR +22.5%, Triosorb 23.6%, thyroxine 11.0 µg/dl. 甲状腺シンチグラム (¹³¹I) 異常認めず. 尿中VMA 80~90 mg/日. 眼底検査 H² S². ECG; LVH, high voltage.

入院後の血圧は 130~150/80~100 mmHg と安定し, ときに早朝に, 頭痛および動悸を訴え, そのさい収縮期血圧は 200 mmHg に上昇することがあった.

グルカゴン誘発試験 (Fig. 1): placebo テストで血圧が変動しないことを確認した後, glucagon (Eli Lilly) 0.01 mg 静注した. 静注後3分より動悸, 頭痛, 発汗などの症状が出現し, 5分後血圧は 300/190 mmHg にまで上昇した. その後は α -blocker 使用なしで漸次降下し, 10分後にテスト前値にもどった. 同

時に自覚症状も消失した.

レジチン試験 (Fig. 2): phentolamine 1 mg および 2 mg をそれぞれ静注した. 2回とも静注後30秒ないし1分には収縮期圧 10~20 mmHg, 拡張期圧 10~20 mmHg 降下したが, レジチン試験陽性とは断定できなかった. しかし, 2回とも静注後3分30秒~4分より, 頭痛, 動悸の訴えとともに, 血圧は逆に上昇し始め, 静注後5分には血圧は 210~220/160~170 mmHg にも達した.

レントゲン検査: 腹部単純線正面像 (Fig. 3) では, 左上腹部に径約 2.5 椎体の内下方に凹形の石灰化嚢胞像を認めた. 側面像 (Fig. 4) では, 石灰化像は後腹膜腔に位置し, 胃内気泡像との位置関係によって脾および腸管を前方に圧排しているのが確かめられた. 排泄性腎盂線像では, 左腎は外側下方へ圧排され, 腎上極から腎門部の境界は不明瞭であった. 両腎杯に軽度の変化を認めた以外, 上部尿路に異常を認めなかった. 腹部大動脈撮影 (Fig. 5) は, レジチン 10 mg/500 ml 点滴静注下に施行した. 術中血圧は最高 270/190 mmHg に達した. 脾動脈, 左腎動脈はそれぞれ上方, 下方へ圧排され, その中央副腎部を血管に富む巨大な腫瘍陰影が占めていた. 腫瘍は主として左副腎動脈 (複数) と降動脈から血流供給を受け, さらに横隔膜動脈, 椎骨動脈の分枝からの流入を認めた. 左腎は上極から腎門部へかけて血管樹枝の分布が薄く, ネフログラム相での造影も薄いため腫瘍との境は不明瞭であった. 大動脈壁の異常は認められなかつ

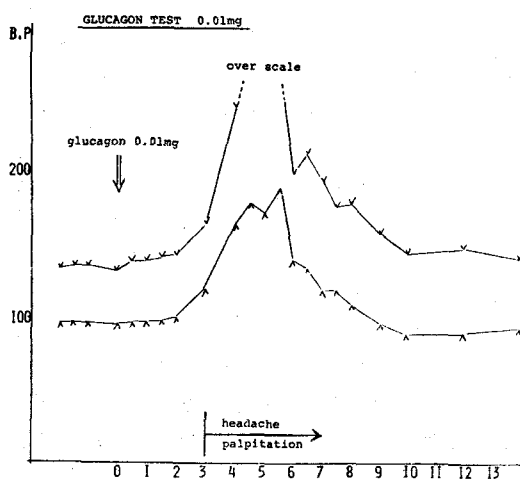


Fig. 1. Glucagon 誘発試験

Glucagon 0.01 mg 静注後3分より頭痛, 動悸などの症状が出現し, 血圧は急激に上昇し, 5分後には収縮期圧 300 mmHg にも達した.

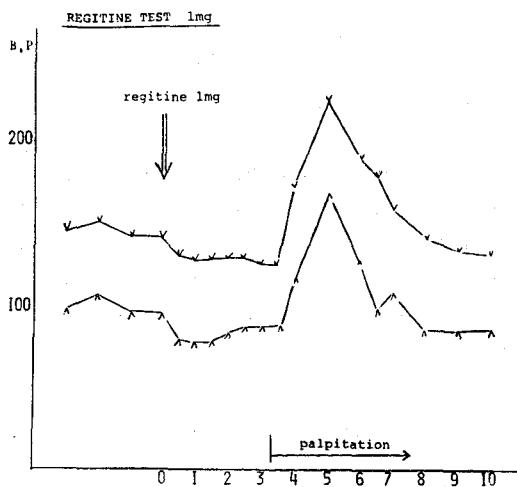


Fig. 2. レジチン試験

レジチン 1 mg 静注後, 一過性に血圧下降するが, 3分後より逆に血圧は上昇し, 5分後には最高 230/190 mmHg に達した.

た。石灰化嚢胞部の血流分布は少なかった。

同時に施行した下大静脈カテーテル法で採取した血中カテコールアミン測定では、右腎静脈 noradrenalin $0.1 \mu\text{g}/\text{dl}$, adrenalin $0 \mu\text{g}/\text{dl}$, 左副腎静脈 noradrenalin $0.11 \mu\text{g}/\text{dl}$, adrenalin $0 \mu\text{g}/\text{dl}$ であった。右副腎部、総腸骨動脈分枝領域には異常所見は認められなかった。以上より、左副腎より発生した褐色細胞腫との診断をくだした。本症の術前検査として RISA による循環血液量の測定で $4,100 \text{ ml}$ の値を得たため不足血液量 $1,300 \pm 600 \text{ ml}$ と算定した。

手術所見：術前夜よりクロールプロマジン (10 mg) を投与して血圧を $120/80 \text{ mmHg}$ 程度に下降させ、neuroleptoanalgesia を主とした全身麻酔下に手術を施行した。左上腹部弓状切開にて腹腔内へはいると、横行結腸左側は下方へ圧排され、その上方に術前血管撮影像に一致した巨大な腫瘍とその表面に著明に怒張した血管を壁側腹膜をとおして認めた。結腸腸間膜および横行結腸脾曲部を剝離し、横行結腸、下行結腸を内下方へ圧排するも、腫瘍上縁が確認不能であったため、弓状切開創中央部より上外側に向け新たに皮膚切

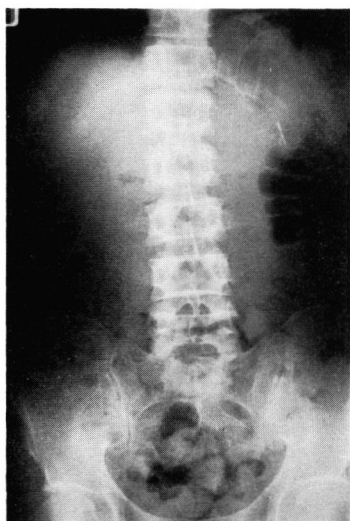


Fig. 3. 腹部単純レ線正面像。左上腹部に内下方凹の反応化像を認める。



Fig. 4. 腹部単純レ線側面像(胃内気泡充滿時)。上腹部石灰化像は後腹膜腔に位置し、脾臓および胃を後面より前方へ圧排する。

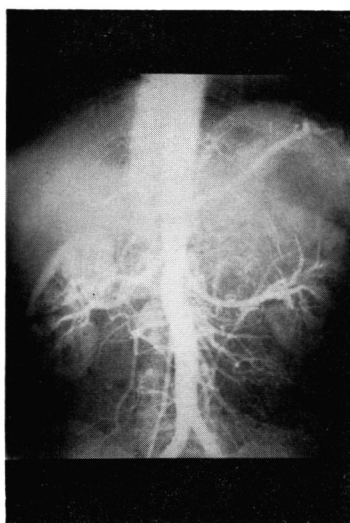


Fig. 5. 腹部大動脈血管レ線像。脾動脈および左腎動脈は上方、下方にそれぞれ圧排され、その間に無数の腫瘍血管が認められる。左腎上極では血管陰影が希薄化している。

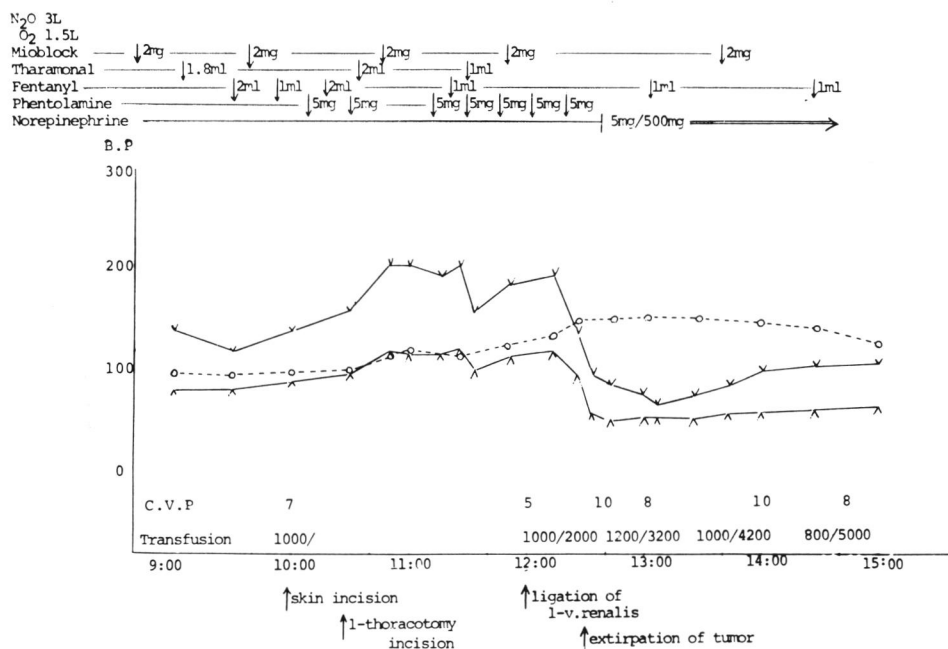


Fig. 6. 術中経過表

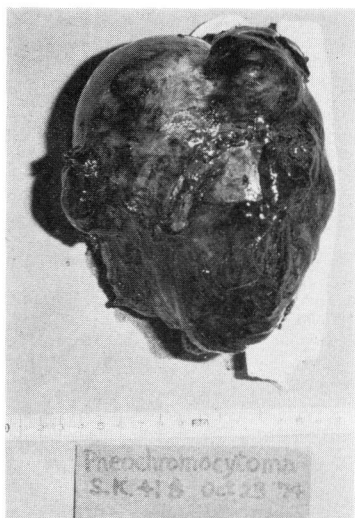


Fig. 7. 摘除標本. 重量 850 g, 大きさ 17×14×12 cm.

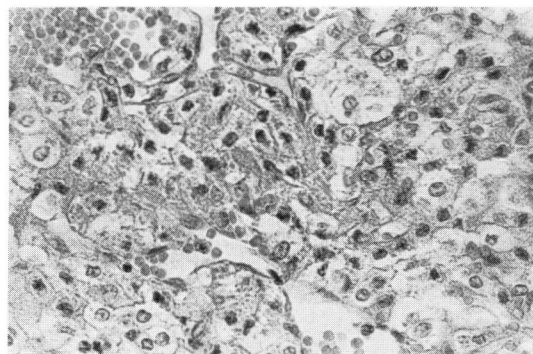


Fig. 8. 摘除標本組織像. 血管に豊富で典型的な褐色細胞腫 (epithelial cell type) の像を呈する.

開を加え、第8、9肋骨を切断、開胸としたのち横隔膜を切開した。まず腫瘍の外下側より剝離を進めたが、腫瘍は左腎を包むようにしてさらに大動脈左縁までおよび、大動脈との癒着は高度であった。次いで腫瘍上面である横隔膜下面を剝離し、大動脈壁にそい左横隔膜動脈、腰椎動脈よりの血行を結紮切断、前面より左腎動脈、静脈を結紮切断した。さらに大動脈壁左縁にそって上方下方より剝離を進め、左腎を含め1塊

として腫瘍を摘除した。後腹膜腔および胸腔内にそれぞれドレーンを留置して創を閉じた。術中の血圧変動を Fig. 6 に示す。腫瘍への主幹血管とみられる腎動静脈結紮後、血圧は一時 70/80/40~50 mmHg まで下降したが、norepinephrine 静注および急速輸血により術終了時には 120/80 mmHg と安定した。術中出血量 3,650 ml, 術中輸血量 5,000 ml であった。

摘出標本所見 (Fig. 7): 術前のレ線像で認められた

石灰化のう胞は厚くて非常に硬い被膜で構成され、その内部には泥状の壊死物質が充満していた。腎周囲の腫瘍は非常にやわらかく、術中に一部被膜が破損して褐色内容物が流出した。腎実質は肥厚した腫瘍被膜から剝離することができ、肉眼的には腎実質内への腫瘍浸潤は認められなかった。腎を除いた腫瘍重量は 850 g で、カテコールアミン含有量は norepinephrine 2560 $\mu\text{g/g}$, epinephrine 1540 $\mu\text{g/g}$, dopamine 15.75 $\mu\text{g/g}$ であった。組織学的には epithelial cell type を主とし、血管に豊富で典型的な褐色細胞腫の像を呈した (Fig. 8)。

患者は術後 ICU に収容されたが、収容直後より norepinephrine 添加輸液を中止しても、血圧 120/80 mmHg, CVP 5 ないし 8 cmH₂O に安定し、尿量も 100~150 ml/時に維持され、循環器系を容易に安定させることができた。血液ガス、血液化学所見にも異常は認められず、術後 2 日目の尿中 VMA は陰性となった。術後 2 週目の糖負荷試験では血糖値曲線は正常化しており、術後 3 週目に測定した基礎代謝率は -9.2% と術前に比し著明に減少していた。自覚的には、早朝の頭痛、動悸、四肢の振顫も消失した。しかし術後第 3 週より 1 週間に 1 回程度の血圧上昇 (150~160/100~110 mmHg) および尿中 VMA 陽性が出現してきたため、追跡調査中である。

考 察

Glucagon 投与により副腎髄質からの catecholamine 分泌が増すことがすでに知られていた (Sarcoine, 1963)¹⁾ が、Lefebvre (1966)⁴⁾ あるいは Lawrence (1966²⁾, 1967)³⁾ などの報告以来、褐色細胞腫の診断にさいして誘発試験としての glucagon test が重視されている (島・ほか, 1971)⁹⁾。glucagon は膵ラ氏島 α 細胞および十二指腸小腸壁のグルカゴン分泌細胞より血中に分泌される polypeptide hormone で、そのはたらきは、主として肝においての cyclase 活性を高めることにより肝より血中へのブドウ糖分泌を促進し、血糖を上昇させることにある。臨床的应用としては、その作用時間の短いことより外因性インシュリンによる低血糖時、および一部の精神科的治療等のみに限られていた (A.M.A., N-83)。従来、褐色細胞腫の誘発試験の目的で多用されていたヒスタミンでは、褐色細胞腫からのカテコールアミン遊出作用以外にも血管壁過剰反応 (hyperactivity) をおこすために、false positive を示す例が約 11% の高率で認められるという (Sheps ら, 1966)⁸⁾。ヒスタミン自体の副作用である頭痛、動悸、顔面紅潮などの不快な症状

も無視できず、気管支痙攣誘発の危険から喘息患者への適用は禁忌であった。

Glucagon 投与時にも、その副作用としての嘔気、発汗、頻脈、心窩部不快感などの症状がみられるが、ヒスタミンに比較してその程度は軽微であり、また糖尿病、喘息患者への投与でも危険は認められない。glucagon test で特徴的な点は、正常者において false positive 反応が認められないことである (Sheps ら, 1968⁵⁾, Lawrence, 1967)³⁾。通常は glucagon を静注すれば、褐色細胞腫症例では 3 分以内に有意の血圧上昇を認める。正常人では glucagon による血圧上昇がみられることはなく、不変かまたはむしろ軽度の血圧降下がある。反応性に血圧上昇があると、このテストのみで褐色細胞腫と確定しうる。しかし、ヒスタミン試験と同様に false negative の例があるため、テスト陰性のさいには他の検査に移らねばならぬ。

従来、褐色細胞腫診断に用いる glucagon の量は、血糖値変動測定時と同量の 0.5~1.0 mg を静注する方法がとられている。glucagon 量を倍量の 2.0 mg に増しても血圧上昇には有意の差はなく、1 mg が最適と報告されている (Sheps ら, 1968)⁵⁾。

しかし、われわれの症例では glucagon を通常使用量の 100 分の 1 量 0.01 mg という少量を用いたにもかかわらず、Fig. 1 に示すごとく収縮期血圧が 300 mmHg にまで上昇した。このような少量の glucagon で急激かつ非常な血圧上昇反応が誘発された褐色細胞腫の症例は現在まで報告されていない。このような異常反応の原因として、腫瘍が 850 g と巨大であったこと、およびかなりの壊死部分を認めたこととの関連が推測されるが、血圧の変動と腫瘍重量の相関が認められないとの報告もある (Lawrence, 1967)³⁾。今後、本疾患が疑われるさいには、glucagon 誘発試験はわれわれが用いた 0.01 mg またはそれ以下の量より開始すべきであると考える。これにより、従来の glucagon 0.5~1.0 mg 使用時に時として用いたレジチンによる降圧の必要性が減少し、加えて腫瘍重量またはカテコールアミン含有量と反応性血圧上昇をひき起こすさいの glucagon 量の相関を調べることにより、褐色細胞腫における glucagon 試験の新しい意義が見いだされる可能性もある。

褐色細胞腫診断のための他の薬理学的検査法の一つにレジチン試験がある。この試験は通常、持続性高血圧型 (170/100 mmHg 以上) に対し用いられる検査法とされ、phentolamine 5 mg を静注し、数分以内に起こる血圧低下の程度を測定する。正常人の場合も軽度の血圧降下を認めるが、血中カテコールアミン増加に

よる高血圧のときにはその低下は急激かつ大きく、収縮期圧 35 mmHg, 拡張期圧 25 mmHg 以上の降下が数分間以上続く場合をレジチンテスト陽性としている (A.M.A.). 最近では生化学的検査法の進歩により、尿中および血中カテコールアミン、およびその代謝産物の測定が容易になったこと、加えて薬理学的検査のさいの患者の受ける不快感、さらには血圧変動によるショックの危険性、false positive, false negative が多いことなどにより、本疾患における薬理学的検査の重要性が再検討される時期にある (Pertsemlidis ら, 1972⁶⁾, Remine ら, 1974⁷⁾).

しかし、手術準備期とくにグルカゴン、ヒスタミン等による誘発試験、血管撮影のさいに生じる発作性血圧上昇に対しては、速効性で作用時間の短いレジチン投与が必須となるため、個々の例でのレジチンに対する反応を前もって把握しておく必要性からもなお有意義な検査法と思われる。

さて本症例では phentolamine 1 mg および 2 mg 静注直後より軽度の血圧下降を示したが、レジチンテスト陽性とは断定できなかった。ところが、静注 4～5 分後より血圧はかえって上昇し、最高 230/190 mmHg に達した。このような著明な血圧上昇反応はこの薬剤のもつ α -blocker 作用では説明困難であり、文献的にもレジチン試験でこのような異常反応を呈した例は認められない。レジチンは α -blocker としての作用のほかに、ヒスタミン様作用をもつとされている。本症例において血圧は拡張期、収縮期ともに上昇しており、この異常反応はレジチンのもつヒスタミン様作用によってカテコールアミン、主として norepinephrine が腫瘍より分泌されたとも考えられる。いずれにせよ、血圧という生理機構の示標は数多くの因子によって構成された表現であり、本反応を一元的に単純に説明することは不可能であるが、われわれの症例が現在までの報告にはみられない異常な反応を示したことは確かである。

結 語

20年にわたり放置されていた43歳男子の褐色細胞腫に手術的治療をおこない、石灰化嚢胞を含む重量 850

g の腫瘍を摘出した症例を報告した。本症例の術前の薬理学的検査で、2つの特異的反応を経験した。

1) glucagon 誘発試験：通常使用量の 1/100, 0.01 mg の静注により、血圧は発作性に 300/190 mmHg まで上昇した。このような少量の glucagon で誘発された報告は現在までみられない。

2) レジチン試験：レジチン静注により一過性の血圧降下後、反対に急激な血圧上昇を認めた。このようなレジチンによる特異反応も現在まで報告されていない。

glucagon 試験、レジチン試験に対する若干の文献的考察をおこない、異常反応の原因を推測した。

文 献

- 1) Sarcoine, E. J., Back, N., Sokal, J. E., Mehland, B. and Knoblock, E.; (Evaluation of Plasma Epinephrine Levels produced by Glucagon in vivo.) *Endocrinology*, **72**: 523, 1963.
- 2) Lawrence, A. M.: *Proc. Nat. Acad. Sci*, **55**: 315, 1966.
- 3) Lawrence, A. M.: *Ann. Int. Med.*, **66**: 1091, 1967.
- 4) Lefebvre, P. J., Cession-Fossion, A. and Luyckx, A. S.: *Lancet*, 1366, 1966.
- 5) Sheps, S. G. and Maher, F. T.: *JAMA*, **205**: 895, 1968.
- 6) Pertsemlidis, D., Gitlow, S. E. and Kark, A. E.: *Surg. Ann.*, **4**: 345, 1972.
- 7) Remine, W. H., Chong, G. C., Heerden, J. A. V., Sheps, S. G. and Harrison, E. G.: *Ann. Surg.*, **179**: 740, 1974.
- 8) Sheps, S. G., Tyce, G. M., Flock, E. V. and Maher, F. T.: *Circulation*, **34**: 473, 1966.
- 9) 島 健二・瀬尾 敬・藤次徹男・名迫行康・黒田耕平・垂井清一郎・西川光夫・桜井 昴：日本臨床, **29**: 133, 1971.

(1975年5月28日受付)